Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Anwendung der Sequenztherapie mit Mestranol und Chlormadinonacetat

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Heidelind Edelmann

Saarbrücken
1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

AUS DER FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

Direktor: Professor Dr. med. H. LIMBURG

Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Anwendung der Sequenztherapie mit Mestranol und Chlormadinonacetat.

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1 9 7 0

vorgelegt von

Heidelind Edelmann

geb. am 8. 10. 1942 in Berlin

Dekan: Professor Dr. med. G. DHOM

Referent: Professor Dr. med. G. HEINEN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 28. August 1970

INHALT:

		Seite
I.	EINLEITUNG UND THEMASTELLUNG	3
	A. Geschichte der hormonalen Ovulationshemmung	3
	B. Entwicklung der ovulationshemmenden Substanzen	3
	C. Themastellung	6
II.	EIN- UND ZWEIPHASENTHERAPIE	7
	A. Methoden	7
	B. Wirkungsmechanismen	9
	C. Vor- und Nachteile	13
III.	KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ANWENDUNG DER SEQUENZTHERAPIE MIT MESTRANOL UND CHLORMADINONACETAT	15
	A. Chemie des Präparates CG 527	15
	B. Tierexperimentelle Ergebnisse	16
	C. Klinische Untersuchungen	18
	1. Untersuchungsgut und Methodik	18
	2. Ergebnisse bei Verabreichung des Präparates CG 527	21
	a. Klinische Wirksamkeit und Nebenwirkungen	21
	b. Wirkung auf die Basaltemperatur	35
	c. Wirkung auf die Vaginalzytologie	38
	d. Wirkung auf das Endometrium	41
IV.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	43
V.	ZUSAMMENFASSUNG	49
VI.	LITERATUR	51

I. EINLEITUNG

A. Geschichte der hormonalen Ovulationshemmung

Unter der Bezeichnung "Ovulationshemmer" verstehen wir bestimmte Oestrogen-Gestagenkombinationen, die zur oralen Kontrazeption geeignet sind und heute auch in der gynäkologischen Hormontherapie besonders erfolgreich eingesetzt werden. Es kann angenommen werden, daß Ovulationshemmer zur Kontrazeption eingesetzt wurden, lange bevor ihre Wirkungsweise bekannt war. Ägyptische medizinische Papyri liefern uns die ältesten Angaben bezüglich der temporären Unfruchtbarmachung bei der Frau (21). Die biblisch-talmudische Medizin spricht vom "Becher der Unfruchtbarkeit". Amerikanische Indianerstämme versuchten orale Kontrazeption mit den Blättern des sog. Steinsamens (Lithospermum ruderale), aus dem sie den "tea of red Indians" bereiteten (34). Heute weiß man, daß diese Pflanzen Substanzen enthalten, die die Hypophysengonadotropine inaktivieren und zu einer Hemmung der Gonadenentwicklung führen.

B. Entwicklung der ovulationshemmenden Substanzen

Erst in unserem Jahrhundert begann die wissenschaftliche Erforschung der hormonalen Ovulationshemmung. HABERLANDT (9) zeigte in seiner Arbeit von 1921, daß eine temporäre Sterilität möglich ist, wenn man die Ovarien

schwangerer Tiere - mit ihrem erhöhten Gehalt an Corpus-Luteum-Hormon - auf geschlechtsreife Tiere gleicher Spezies transplantiert. So erbrachte HABERLANDT den Beweis, daß man mit Corpus-Luteum-Hormon eine durch temporäre Ovulationshemmung bedingte Befruchtungsunfähigkeit erzielen kann. In den 30er und 40er Jahren erkannten BICKENBACH und PAULICOVICS (1), daß parenterale Progesteronbehandlungen von 20 mg pro die über eine Hemmung der Gonadotropinausschüttung zur Unterdrückung der Ovulation führen. Der praktischen Anwendung standen zunächst Schwierigkeiten und Bedenken entgegen, da Progesteron oral kaum und parenteral nur über kurze Zeit wirksam ist, so daß erst Depotpräparate eine gewisse praktische Bedeutung erlangt hätten. Grundsätzlich wirken auch - wie man schon lange weiß - die anderen Sexualhormone, Androgene und Oestrogene, ovulationshemmend (10, 18, 24, 34). Androgene scheiden aber wegen ihrer virilisierenden Wirkung aus (3, 13, 18, 34), reine Oestrogene sind ungeeignet, da sie Durchbruchsblutungen zur Folge haben können (18, 34), außerdem wurden gastro-intestinale Störungen und Brustsymptome beobachtet (34).

Die Erforschung der hormonalen Ovulationshemmer erfuhr einen großen Auftrieb, als man lernte, sie auch therapeutisch in der Gynäkologie einzusetzen (4, 6, 7, 25, 26, 27, 32). Dabei sind in erster Linie die umwälzenden Forschungsarbeiten von PINCUS und Mitarbeitern zu erwähnen.

Sie zeigten, daß oral wirksame Gestagengaben bei zyklusgerechter Dosierung vom 5. bis 24. Zyklustag ovulationshemmend wirken und einige Tage nach Absetzen der Medikation eine hormonell bedingte, menstruationsähnliche Abbruchblutung hervorrufen. Allerdings mußten dazu täglich mindestens 300 mg Progesteron oral verabreicht werden, zu kostspielig also, um sich in der Klinik durchsetzen zu können. Außerdem ergab diese Therapie, daß nach mehreren Behandlungszyklen eine Atrophie der Uterusschleimhaut möglich war und daß sie eine hohe Rate von Durchbruchsblutungen zur Folge hatte (13).

Erst die Entwicklung von Kombinationspräparaten - bestehend aus einer Gestagen- und einer gleichfalls oral wirksamen Oestrogenkomponente, die ovulationshemmend und proliferativ auf das Endometrium wirkt - führte zu einem befriedigenden Ergebnis ohne die angeführten Nachteile (33). Über das erste derartige Präparat wurde 1938 von INHOFFEN und HOHLWEG berichtet: Es handelte sich um das 17α- Äthinyltestosteron, das erst fast 20 Jahre später synthetisiert werden konnte. In der Folge sind mehr als 100 gestagenwirksame Substanzen entwickelt worden, alles Steroidderivate, die sich vom gleichen Grundgerüst ableiten. Im Rahmen der hormonalen Ovulationshemmung interessieren besonders die Gestagene mit antigonadotroper Wirkung: die Derivate des 19-Nortestosteron und die Abkömmlinge des Progesteronmoleküls. Derivate des 19-Nortestosterons, die für die hormonale Ovulationshemmung Bedeutung haben, sind

das Norethynodrel, das Lynöstrenol und das Ethynodioldiacetat. Die wichtigsten Progesteronderivate, die bei der hormonalen Ovulationshemmung verwendet werden, sind das Medroxyprogesteron, das Chlormadinonacetat und das Megestrolacetat. Die heute gebräuchlichsten oral wirksamen Östrogene sind das 17α - Äthinylöstradiol und das Mestranol, ein 3-Methyläther des 17α - Äthinylöstradiols.

C. Themastellung

Auf der Suche nach einer möglichst "physiologischen" hormonalen Ovulationshemmung entwickelte sich in neuerer Zeit die Zweiphasen- oder Sequenztherapie. In dieser Arbeit soll über experimentelle Untersuchungen mit einem Zweiphasenpräparat, das wir hier mit CG 527 bezeichnen, berichtet werden. An einem Kollektiv von Probandinnen, die regelmäßig in der Hormonsprechstunde der Universitäts-Frauenklinik untersucht worden sind, kontrollierten wir klinische Wirksamkeit und Nebenwirkungen des Präparates CG 527 und überprüften die Wirkung des Präparates auf Uterusschleimhaut und Vaginalepithel.

Im folgenden Kapitel wollen wir zunächst die unterschiedlichen Methoden und Wirkungsmechanismen bei der Ein- und Zweiphasentherapie miteinander vergleichen.

II. EIN- UND ZWEIPHASENTHERAPIE

A. Methoden

Zur Hormontherapie und Konzeptionsverhütung werden gegenwärtig zwei verschiedene Methoden angewandt: die einphasische Gestagen-Östrogenbehandlung oder "Zyklische Methode" nach PINCUS und Mitarbeitern (25) und die Zweiphasentherapie oder "sequential method" (GOLDZIEHER und Mitarbeiter (7, 8); KAISER (18)). Bei der Einphasentherapie, wie PINCUS sie beschrieben hat, erfolgt eine 20-tägige Verabreichung des Gestagen-Östrogen-Präparates vom 5. bis 24. Zyklustag. Neuerdings wird von verschiedenen Herstellern eine erweiterte Behandlungsdauer von 21 Tagen empfohlen. Während hierbei der Beginn der Therapie stets auf den 5. Tag nach Beginn der Abbruchblutung festgelegt ist, kennen wir heute außerdem noch eine wesentliche Veränderung des Einnahmemodus. Um sogenannte "Patientenfehler" zu vermeiden, wird das behandlungsfreie Intervall für alle Patientinnen ohne Berücksichtigung des Zeitpunktes der Abbruchblutung auf 5, 6 oder 7 Tage festgelegt. Außer der größeren Sicherheit im Einnahmerhythmus wurde hierbei der individuelle endokrine Rhythmus mancher Frauen, die zu einer verfrühten oder verspäteten Abbruchblutung neigen, straff gezügelt. Der Konzeptionsschutz ist unabhängig von der jeweiligen Modifikation im Behandlungsschema 100%ig.

In letzter Zeit findet die Zweiphasentherapie besondere Beachtung. Hierbei wird in der ersten Phase lediglich Östrogen, in der zweiten Phase eine Östrogen-Gestagen-Kombination verabreicht. Es handelt sich - auch äußerlich - um zwei verschiedene Arten von Tabletten, wobei die Ovulationshemmung allein durch das Östrogen bewirkt wird. Das in der zweiten Phase zugesetzte Gestagen sorgt lediglich für eine sekretorische Umwandlung des Endometriums zur Erzielung einer regelartigen Abbruchblutung. Die Vorteile dieser Methode liegen einmal darin, daß weniger Nebenerscheinungen auftreten, ferner daß die "Menstruationsblutungen" nicht verkürzt oder abgeschwächt erscheinen (wie es bei dem PINCUS-Schema beobachtet werden konnte), daß weiterhin der Schleimhautaufbau des Endometriums eher dem physiologischen Zyklus entspricht und bei Langzeittherapie keine Atrophie des Endometriums auftritt. Außerdem kommen die Frauen nicht um die für sie angenehme und wichtige reine Östrogenphase.

Wie steht es bei dieser Methode mit der Sicherheit in kontrazeptiver Hinsicht? Die Sequenztherapie beruht nur auf der Ovulationshemmung, es entfällt die zusätzliche Sicherung durch den Endometriumfaktor (Transformation in der zweiten Phase) und der relative Schutz durch Zervixschleimpfropfveränderung. Es würde also bei durch Östrogengaben nicht unterdrückten Ovulationen mit dem

Auftreten von Schwangerschaften zu rechnen sein. Auf Grund eigener Erfahrungen können wir von einem vollkommenen Konzeptionsschutz sprechen; es bleiben noch die Ergebnisse von Großversuchen abzuwarten.

B. Wirkungsmechanismen

Obwohl Ovulationshemmer schon seit mehr als 10 Jahren in der Praxis angewandt werden, ist man sich doch über den eigentlichen Wirkungsmechanismus noch nicht endgültig im klaren. Zu dessen Diskussion gehen wir von den Wirkungen der Ovulationshemmer aus. Die Kriterien einer ausgebliebenen Ovulation, die im folgenden namentlich aufgeführt werden, sind gleichzusetzen mit den Wirkungen der Ovulationshemmer:

1) Ausbleiben der Konzeption
2) Fehlender Pregnandiolanstieg in der zweiten Zyklushälfte
3) Verminderung der Gesamtgonadotropinausscheidung im Urin
4) Monophasisch hypothermer Verlauf der Basalkurve
5) Fehlen des positiven Farnkraut- und Spinnbarkeitsphänomens des Zervixschleims

6) Fehlen der vaginalzytologischen Veränderungen

7) Im histologischen Bild des Endometriums fehlt die typische prämenstruelle Schleimhauttransformation, eine volle sekretorische Umwandlung der Drüsen findet nicht statt ("starre Sekretion").

Die Wirkungsweise der Ovulationshemmer kann nicht durch einen allgemein gültigen Mechanismus erklärt werden, vielmehr scheint es sich um eine Vielzahl von Faktoren, die bei der Ein- und bei der Zweiphasentherapie in unterschiedlichem Maße an der Erzeugung einer funktionellen Sterilität beteiligt sind. Grundsätzlich für beide Methoden gilt wohl der hypophysäre Effekt und die direkte Wirkung auf das Ovar:

1) Zentraler antigonadotroper Effekt:

Die Bildung der hypophysären gonadotropen Hormone wird mittels eines Bremseffektes über das HVL-Zwischenhirnsystem unterdrückt; daraus folgt eine verminderte Gonadotropinausschüttung aus dem HVL (2). Am Ovar entfallen so die physiologischen Impulse, die für Eireifung und Eisprung erforderlich sind. Die Ovarien sind, ähnlich wie während der Gravidität, ruhiggestellt. Dennoch konnte durch Messung der Östrogenausscheidung beobachtet werden, daß die vegetative Funktion der Ovarien unter der Behandlung nicht vollkommen erlischt und noch etwa

ein Drittel der normalen Östrogenmenge gebildet wird. Dieser hypophysäre Effekt ist klinisch nachweisbar durch Gonadotropinbestimmung im Urin (25, 26). Er ist außerdem nachweisbar durch experimentelle Untersuchungen am Meerschweinchen mit dem Milzovar-Planimetertest, wie HALLER (10) zeigen konnte. Die Befunde schließen andere Wirkungsmechanismen nicht aus.

2) Direkte Wirkung der Ovulationshemmer auf das Ovar:

Neben der zentralen antigonadotropen Wirkung muß eine direkte Wirkung auf das Ovar angenommen werden, die in neuerer Zeit stärker diskutiert wird. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um eine Beeinflussung der Steroidgenese im Ovar über ein Eingreifen in den Fermenthaushalt des Eierstocks. Wenn man annimmt, daß dadurch die Reaktionsbereitschaft des Ovars gegenüber Gonadotropinen herabgesetzt wird, so ist das Ausbleiben einer Ovulation auch ohne eine Hemmung der körpereigenen hypophysären Gonadotropinproduktion wahrscheinlich (12).

Außer den beiden beschriebenen Wirkungsmechanismen scheinen zwei weitere eine wichtige Rolle für die temporäre Sterilität zu spielen: die Wirkung auf das Endometrium und auf den Zervixschleimpfropf, wobei darauf hingewiesen werden muß, daß der Endometriumfaktor und die Veränderungen des Zervixschleims nur für die Einpha-

sentherapie in Frage kommen, nicht aber für die Sequenztherapie. Durch Endometriumbiopsien (22, 23, 35), die unter der ovulationshemmenden Behandlung durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, daß schon nach drei bis vier Tagen eine Hemmung der Proliferation des Endometriums (durch den Gestagenanteil des Präparates) mit Stillstand des Drüsenwachstums und polypös veränderter Oberfläche eintrat. Es kann angenommen werden, daß diese Veränderungen am Endometrium keine idealen Implantationsmöglichkeiten für ein befruchtetes Ei bieten (14, 36, 38).

Ein relativer Schutz bei der Einphasentherapie ist auch durch die chemisch-physikalischen Veränderungen am Zervixschleimpfropf gegeben. Das Farnkrautphänomen verschwindet.

Die beiden zuletzt genannten Wirkungsmechanismen - Veränderungen an Endometrium und Zervixschleim - bieten im Gegensatz zu den beiden grundsätzlichen Mechanismen - Wirkungen auf Hypophyse und Ovar - keinen absoluten Schutz vor einer Empfängnis.

C. Vor- und Nachteile

Im folgenden sollen die Vor- und Nachteile der Ein- und der Zweiphasentherapie einander gegenübergestellt werden:

Vorteile der Einphasentherapie (18, 20)

1) Absoluter Schutz durch Unterdrückung der Ovulation
2) Relativer Schutz durch Endometrium- und Zervixfaktor
3) Nur eine Art von Tabletten wird verwendet.

Nachteile der Einphasentherapie (31)

1) Zwischenblutungen
2) Vorzeitige stärkere Durchbruchsblutungen
3) Evtl. Ausbleiben der Pseudomenstruation
4) Atrophie des Endometriums bei Langzeitbehandlung
5) Passagere Nebenerscheinungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, praemenstruelles Spannungsgefühl
6) Die Behandlung ist teurer

Vorteile der Zweiphasentherapie (18)

1) Absoluter Schutz durch Unterdrückung der Ovulation
2) Keine Verkürzung oder Abschwächung der Pseudomenstruation, sondern "regelrechtere" Abbruchblutung durch sekretorische Transformation des Endometriums
3) Keine Atrophie des Endometriums

4) Geringere Frequenz von Nebenerscheinungen wie Zwischenblutungen, Durchbruchsblutungen, Brustsymptome und Gewichtsveränderungen
5) Geringere Kosten der Herstellung

Nachteile der Zweiphasentherapie

1) Fortfall des Endometriumfaktors und der Zervixbarriere
2) Zwei Arten von Tabletten werden verwendet, die möglichst nicht verwechselt werden dürfen.

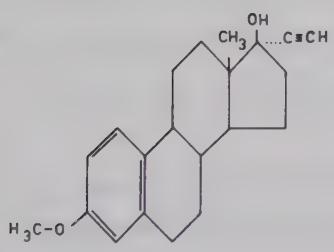
Aus dieser Zusammenstellung ist klar ersichtlich, daß die Zweiphasentherapie dem natürlichen Zyklus weitgehend entspricht und deshalb im allgemeinen der Einphasentherapie vorzuziehen ist.

Im folgenden Kapitel wird über eigene klinisch experimentelle Untersuchungen berichtet, wobei die Sequentialtherapie zur Anwendung kommt.

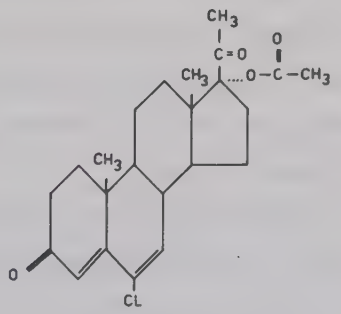
III. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ANWENDUNG DER SEQUENZTHERAPIE MIT MESTRANOL UND CHLORMADINONACETAT

A. Chemie des Präparates CG 527

Das Präparat CG 527 liegt vor in einer Zusammensetzung von je 11 Tabletten zu 0,1 mg Mestranol und 10 Tabletten zu 0,1 mg Mestranol und 2,0 mg Chlormadinonacetat. Dabei ist Mestranol die Östrogen- und Chlormadinonacetat die Gestagenkomponente des Präparates. Die Strukturformeln der beiden Komponenten sind in Abb.1 dargestellt.



Mestranol
(17α-Äthinylöstradiol-3-methyläther)



Chlormadinonacetat
(6α-Chlor-Δ^6-17α-acetoxyprogesteron)

Abb.1: Strukturformeln von Mestranol und Chlormadinonacetat

Mestranol ist ein 3-Methyläther des 17α-Äthinyl-östradiol, Chlormadinonacetat ein Derivat des 17α-Hydroxyprogesteron mit der chemischen Bezeichnung 6α-Chlor-Δ^6-17α-acetoxyprogesteron.

B. Tierexperimentelle Ergebnisse

Bei der Prüfung des Präparates CG 527 im Tierexperiment wurde in erster Linie dessen gestagene Wirksamkeit untersucht.

Verglichen mit 17α-Äthinylnortestosteron zeigte sich z.B. nach oraler Gabe von CG 527 an Kaninchen (CLAUBERG-Test) eine etwa 35fach stärkere progestative Wirkung, verglichen mit 17α-Acetoxyprogesteron eine etwa 300fach stärkere Wirkung.

Untersuchungen zur Ovulationshemmung ergaben eine 35fach stärkere antiovulatorische Wirksamkeit des Präparates CG 527 als Norethisteron.

Demgegenüber ergab die Prüfung der antigonadotropen Wirksamkeit des Präparates eine gegenüber der Ovulationshemmung wesentlich geringere Aktivität.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Antiluteinwirkung. Nach subkutaner Gabe hemmt CG 527 bei der Ratte

nur 1,5 mal stärker als Progesteron die Luteinisierung von Ovarialfollikeln.

Bei Prüfung der Androgenwirksamkeit an kastrierten männlichen Ratten ließ CG 527 im Gegensatz zu Progesteron jegliche androgene Wirkung vermissen.

Eine fetale Virilisierung konnte auch bei höchsten Dosen von CG 527 nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann nach diesen Untersuchungen gesagt werden, daß das bei CG 527 verwendete Chlormadinonacetat ein außerordentlich stark wirksames, von jeglicher Androgenwirksamkeit freies Gestagen ist. Klinische Untersuchungen zeigten, daß beim Menschen schon eine Gesamtdosis von 20 mg eine vollständige sekretorische Umwandlung des Endometriums bewirkt.

C. Klinische Untersuchungen

1. Untersuchungsgut und Methodik

Wir haben in unserer Klinik bei 93 Frauen in 679 Zyklen eine Zweiphasentherapie mit CG 527 durchgeführt. Die Probandinnen gehörten zu dem Patientengut der Hormonsprechstunde der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar. Alle Fälle wurden vom gleichen Untersucher behandelt und ausgewertet.

Die Verabreichung des Präparates CG 527 erfolgte nach dem in Abb.2 dargestellten Modus.

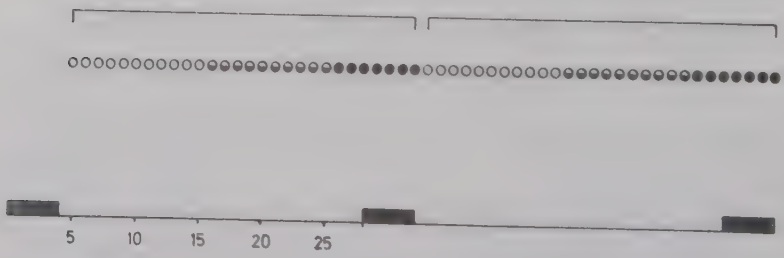


Abb.2: Einnahmemodus bei der Zweiphasentherapie mit CG 527
o: Östrogen (0,1 mg Mestranol/die)
●: Östrogen-Gestagen-Kombination ((0,1 mg Mestranol + 2,0 mg Chlormadinonacetat)/die)
●: keine Medikation

Vom 5. bis einschließlich 15. Zyklustag wurde täglich 0,1 mg Mestranol (Östrogen), vom 16. bis 25. Zyklustag zusätzlich jeweils 2,0 mg Chlormadinonacetat (Gestagen) gegeben. Anschließend erfolgte bis zum 4. Tag des folgenden Zyklus ein tablettenfreies Intervall.

Als Indikationen für die Zweiphasentherapie mit CG 527 kamen in Betracht:

1) Kontrazeption
2) Zyklusanomalien (sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, praemenstruelle Vorblutung, funktionelle Blutungen, Hyper- und Hypomenorrhoe)
3) Endometriose
4) Funktionelle Sterilität
5) Funktionelle Dysmenorrhoe

Fast alle Patientinnen wurden ambulant behandelt und aufgefordert, sich regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen einzufinden. Besonderen Wert legten wir auf die tägliche Aufzeichnung der Basaltemperaturkurve. Die Frauen bekamen zu diesem Zweck vorgedruckte übersichtliche Formulare, in der sie die morgendliche Temperatur vermerkten, außerdem Dauer und Stärke der Menstruationsblutungen, Dauer

der Medikation und Nebenwirkungen. Die Frauen wurden stets von dem gleichen Arzt betreut und behandelt, sie hatten so immer wieder Gelegenheit zur persönlichen Aussprache über Schwierigkeiten, die sich im Rahmen einer ambulanten Hormonsprechstunde ergeben. Wir konnten feststellen, daß die Probandinnen sich im allgemeinen sehr bemühten, ihre Kurven gewissenhaft aufzuzeichnen, sodaß für uns objektive Befunde vorlagen.

Fortlaufende Vaginalabstriche wurden vor, während und nach der Behandlung in regelmäßigen Abständen abgenommen, um die Reaktion der Vaginalschleimhaut auf das Präparat CG 527 untersuchen und auswerten zu können. Für die hormonale Cytodiagnostik wurden mit Wattestäbchen zwei Abstriche aus dem hinteren Scheidengewölbe entnommen, die anschließend auf Objektträger ausgestrichen wurden. Die Smears wurden dann zwei Stunden in einem Gemisch von 90%igem Alkohol und Äther zu gleichen Teilen fixiert und nach PAPANICOLAOU gefärbt. Insgesamt kamen 106 Vaginalsmears zur Auswertung.

Um ein Bild von den Veränderungen am Endometrium zu erhalten, wurde in einigen Fällen eine Strichcurettage durchgeführt. Zwar hat die Endometriumbiopsie durch die Strichcurettage den Nachteil, daß bei dieser Methode nur wenig Schleimhaut gewonnen wird, hat aber den Vorteil, daß sie ambulant und mölicherweise mehrmals in einem

Zyklus durchgeführt werden kann. Eine vollständige Übersicht über das Schleimhautbild gelingt also nicht, aber die für uns wichtige Frage, in welchem Stadium sich das Endometrium befindet und ob eine Transformation der Schleimhaut vorliegt, kann so hinreichend beantwortet werden. Die Strichcurettage läßt sich meist ohne schmerzhafte Dilatation und Narkose durchführen. Nach Scheidendesinfektion wird der Eingriff mit sterilem Instrument durchgeführt. Das gewonnene Schleimhautstückchen wird sofort in reinem Alkohol fixiert und mit Spezialfärbungen angefärbt.

2. Ergebnisse bei Verabreichung des Präparates CG 527

a. Klinische Wirksamkeit und Nebenwirkungen

Zunächst soll an dieser Stelle über den Therapieerfolg berichtet werden. Tab.1 demonstriert die Indikationsgebiete bei unserem Kollektiv von 93 Frauen, Tab.2 die Indikationsgebiete und Altersverteilungen.

Tab.1: Die Indikationsgebiete der Zweiphasentherapie mit CG 527 bei einem Kollektiv von 93 Frauen mit 679 behandelten Zyklen

Indikationen	Zahl der behandelten Frauen	Durchschnittsalter der Pat.
I. Kontrazeption	57	31,2
II. Zyklusanomalien	30	29,2
1. sekundäre Amenorrhoe	10	
2. Oligomenorrhoe	3	
3. Polymenorrhoe	3	
4. Prämenstruelle Vorblutung	1	
5. Funktionelle Blutungen	7	
6. Hypermenorrhoe	4	
7. Hypomenorrhoe	2	
III. Endometriose	1	33
IV. Funktionelle Sterilität	5	29,4
V. Funktionelle Dysmenorrhoe	-	

Tab.2: Indikationsgebiete der Zweiphasentherapie mit CG 527 und Altersverteilung eines Kollektivs von 93 Frauen

Alter	Kontra-zeption	Zyklus-anomalien	Endome-triose	funkt. Sterilität	funkt. Dysmen.
15-19	-	3	-	-	-
20-24	9	4	-	-	-
25-29	19	9	-	3	-
30-34	12	6	1	1	-
35-39	10	4	-	1	-
40-44	5	3	-	-	-
45-49	1	1	-	-	-
50-54	1	-	-	-	-
Gesamt-zahl	57	30	1	5	-

Bei 57 Patientinnen, die aus kontrazeptiven Gründen behandelt wurden, handelt es sich um Frauen mit einem Durchschnittsalter von 31,2 Jahren. Bei allen Patientinnen war der Konzeptionsschutz vollkommen.

30 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 29,2 Jahren wurden wegen Zyklusanomalien behandelt. Unter der Behandlung erfolgte ein regelrechter Zyklusablauf.

Die Patientin mit Endometriose (Alter 33 Jahre) gab unter der Behandlung mit CG 527 eine deutliche Besserung ihrer Beschwerden an, allerdings läßt sich über einen Dauererfolg noch nichts endgültiges aussagen.

Bei 5 Patientinnen mit funktioneller Sterilität (Durchschnittsalter 29,4 Jahre) kann über den therapeutischen Erfolg ebenfalls noch keine endgültige Aussage gemacht werden.

Ganz besonderen Wert legten wir auf die genaue Erfassung der Nebenwirkungen, die unter der Behandlung auftraten. Gerade in unserer Zeit hat die Öffentlichkeit an dem therapeutischen Prinzip der Empfängnisverhütung mit größerem Interesse Anteil genommen, als es für die medizinische Forschung allgemein üblich ist. Umso kritischer steht sie den oft risikoreichen therapeutischen Unternehmungen gegenüber. So wurde in Presse und Laienkreisen viel über die möglichen Folgen der "Antibabypille" gemutmaßt und vieles falsch interpretiert. Wir bemühen

uns umso mehr, exakte Ergebnisse zu bringen.

Bei den Nebenwirkungen der ovulationshemmenden Substanzen haben wir Änderungen im Zyklusgeschehen und allgemeine Nebenwirkungen berücksichtigt.

Unter der Behandlung können einerseits Blutungen auftreten, andererseits kann nach Ablauf der Behandlung die normale Entzugsblutung ausbleiben. Bei den nicht regelhaften Blutungen läßt sich eine Schmierblutung, die sog. Spotting-Blutung von einer stärkeren Blutung, der sog. Durchbruchsblutung unterscheiden. Wenn die Abbruchblutung zwischen dem 6. und 12. Tag nach Ende der Behandlung eintritt, sprechen wir von einer verspäteten Blutung, wenn die Abbruchblutung am 12. Tag noch ausgeblieben ist, besteht eine sekundäre Amenorrhoe. Die folgende Tab.3 demonstriert die von uns beobachteten Störungen im Zyklusverlauf unter der Behandlung mit CG 527.

In 10,8 % der Fälle, bezogen auf die Anzahl der Zyklen, traten leichte Schmierblutungen (Spottings) auf, in 5,4 % der Fälle Durchbruchsblutungen. Umgerechnet auf die Gesamtzahl der behandelten Zyklen traten in 4 % Blutungen im Sinne einer Spotting- oder Durchbruchsblutung auf. In 1,03 % traten sekundäre Amenorrhoen, in 12,1 % verspätete Blutungen auf, wobei die Prozentzahlen auf die Zyklen bezogen sind.

Tab. 3: Die Veränderungen im Zyklusverlauf unter Zweiphasentherapie mit CG 527

Nebenwirkungen	Zweiphasentherapie mit CG 527	
	bei 93 Patientinnen	in 679 Zyklen
Durchbruchs-blutungen	5 (5,4 %)	8 (1,2 %)
Spottings	10 (10,8 %)	19 (2,8 %)
sekundäre Amenorrhoe	3 (3,2 %)	7 (1,0 %)
verspätete Blutung	29 (31,2 %)	82 (12,1 %)

Eine Übersicht darüber, in welcher Zyklusphase die Blutungen unter der Therapie vorwiegend auftraten, geben Abb.3 und Abb.4.

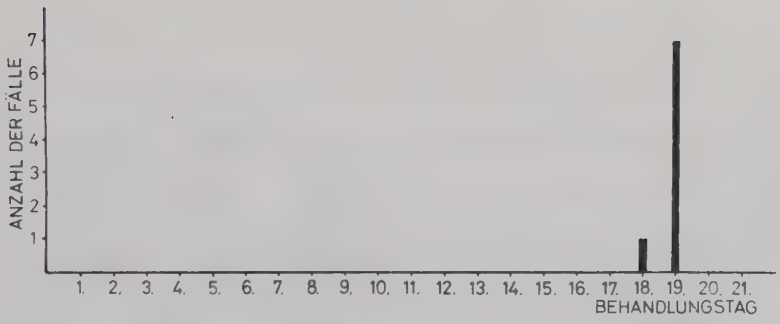


Abb.3: Zeitpunkt der beobachteten Durchbruchsblutungen unter der Zweiphasentherapie mit CG 527

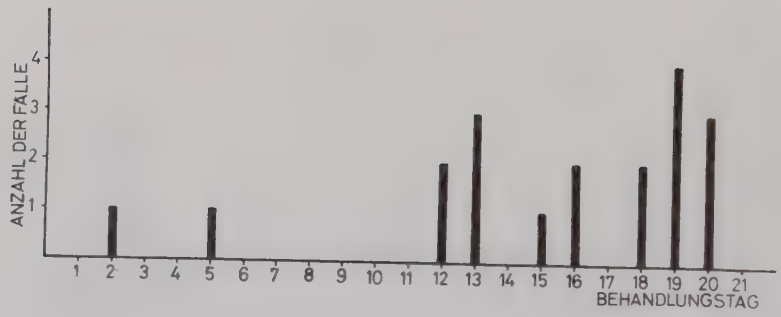


Abb.4: Zeitpunkt der beobachteten Spottings
unter der Zweiphasentherapie mit CG 527

Die Säulendiagramme zeigen, daß die Blutungen gehäuft in der zweiten Zyklushälfte mit einem Optimum am 19. Behandlungstag auftreten; die Durchbruchsblutungen erfolgten bis auf einen Fall alle am 19. Behandlungstag. Gleichzeitig ließ sich feststellen, daß die Zwischenblutungsfrequenz im ersten Behandlungszyklus am höchsten ist; offenbar besteht eine gewisse Abhängigkeit der Zwischenblutungsfrequenz von fortlaufender Therapie. Die Ursache hierfür ist nicht sicher anzugeben, vielleicht handelt es sich um eine Umstellung des Hormonhaushaltes, vielleicht um eine im Rahmen der Routinebehandlung sich einstellende Verringerung der Fehler bei der Einnahmefolge.

Besonderes Interesse fand auch der Zeitpunkt der Abbruchblutungen nach Ablauf der Behandlung, dargestellt in Abb.5. Auf der Ordinate ist die Anzahl der 479 auswertbaren Zyklen in Prozent aufgetragen, in denen die Abbruchblutung nach Verabreichung der Ovulationshemmer eintrat, auf der Abszisse die Tage nach Absetzen der Therapie. Der Zeitpunkt der Abbruchblutung variierte zwischen dem letzten Tag der Tabletteneinnahme (im Koordinatensystem mit 0 bezeichnet) und dem 16. Tag danach, mit einem Optimum am 4. Tag nach Therapieende.

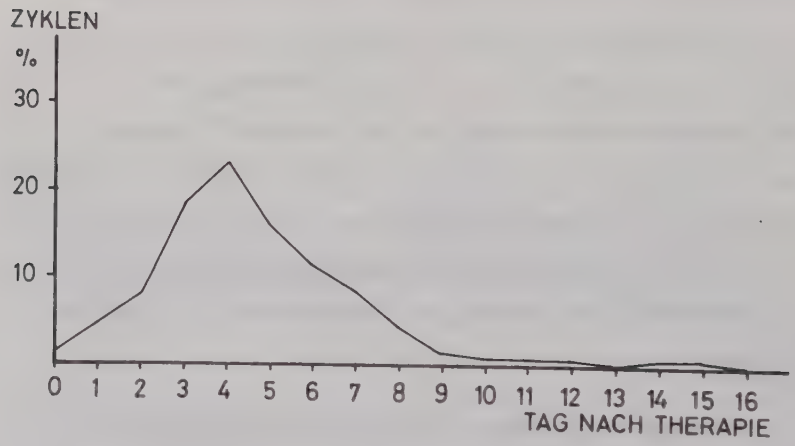


Abb.5: Zeitpunkt der Entzugsblutungen nach Absetzen der Zweiphasentherapie mit CG 527

Die Blutungsdauer, veranschaulicht in einem Säulendiagramm in Abb.6, war nach der Zweiphasenbehandlung mit CG 527 eindeutig verlängert. Die Blutungsdauer betrug bis zu 11 Tagen, wobei am häufigsten eine Blutungsdauer von 4 Tagen beobachtet wurde.

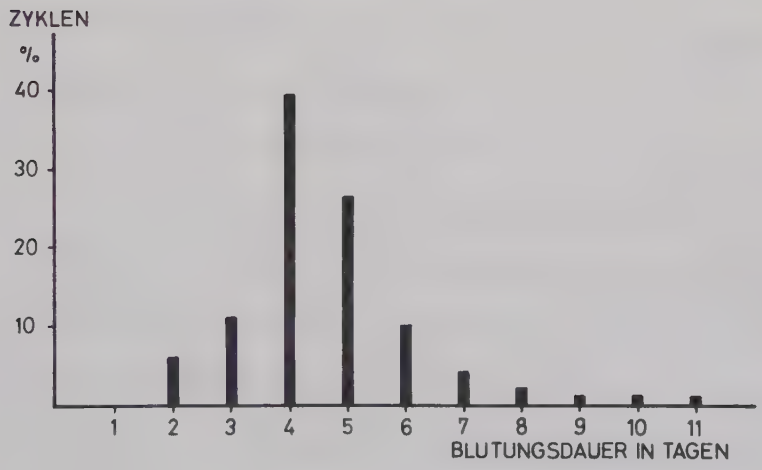


Abb.6: Dauer der Entzugsblutungen nach der Zweiphasentherapie mit CG 527

Die allgemeinen Nebenwirkungen unter der Zweiphasentherapie mit CG 527, bezogen auf Patienten- und Zykluszahl, wurden in Tab.4 zusammengestellt. Die Nebenwirkungsquote ist gering. Nur 38,7 % der behandelten Patientinnen gaben allgemeine Beschwerden an, 61,3 % waren also beschwerdefrei; bezogen auf die Anzahl der Gesamtzyklen ergaben sich in 7,4 % der Zyklen Beschwerden, 629 Zyklen, entsprechend 92,6 %, verliefen ohne Beschwerden.

Relativ am häufigsten in bezug auf die anderen Nebenerscheinungen traten Magen-Darm-Symptome in 2,4 % der Zyklen auf. Trotzdem ist sowohl bei Magen-Darm-Symptomen als auch bei den anderen Nebenerscheinungen die Frequenz äußerst gering. Das Auftreten eines Ikterus oder einer ophtalmologischen Manifestation wurde nicht beobachtet. Bei 3,2 % der Frauen fand sich eine erhebliche Gewichtszunahme, während sich bei 1,1 % der Frauen eine erhebliche Gewichtsabnahme feststellen ließ. Über Libidoveränderungen wurde nicht berichtet. Bei 4 Frauen, das sind 4,3 % aller Probandinnen, mußte das Präparat abgesetzt werden: Eine 38-jährige Patientin, die das Präparat CG 509 gut vertragen hatte, zeigte eine sofortige Unverträglichkeit gegenüber CG 527, eine andere Patientin (38 J.) bekam nach 12 Zyklen guter Verträg-

lichkeit gastrointestinale Beschwerden. Bei einer 26-jährigen Patientin wurde die Therapie wegen Schwindelgefühl abgebrochen, bei einer 25-jährigen Patientin wegen Chloasma uterinum. Bei 2 Patientinnen im Alter von 27 und 40 Jahren erfolgte die Therapie wegen rezidivierender Spottingblutung mit doppelter Dosis, wobei keine Unverträglichkeit auftrat und die Basalkurve unverändert monophasisch hypotherm verlief. Die 40-jährige Patientin zeigte unter der doppelten Dosis eine gute Beeinflussung der Mammae.

Tab.4: Die Häufigkeit der allgemeinen Nebenerscheinungen unter der Zweiphasentherapie mit CG 527

Nebenerscheinungen	Zweiphasentherapie	
	bei 93 Patientinnen	in 679 Zyklen
Magen-Darm-Symptome	7 (7,5 %)	16 (2,4 %)
Mastodynie	2 (2,2 %)	2 (0,3 %)
Nervosität	1 (1,1 %)	1 (0,1 %)
Unterleibsschmerzen	-	-
Kopfschmerzen und Schwindel	2 (2,2 %)	4 (0,6 %)
Herzbeschwerden	2 (2,2 %)	4 (0,6 %)
Fluor	4 (4,3 %)	11 (1,6 %)
Beinsyndrom	3 (3,2 %)	4 (0,6 %)
Akne	5 (5,4 %)	8 (1,2 %)
Allergie	-	-
Chloasma uterinum	2 (2,2 %)	
Ikterus	-	
Gewicht - Zunahme	3 (3,2 %)	
Gewicht - Abnahme	1 (1,1 %)	
Libido - Zunahme / Abnahme	-	
Absetzen des Präparates wegen Unverträglichkeit	4 (4,3 %)	

b. Wirkung auf die Basaltemperatur

Der Basaltemperaturverlauf unter der ovulationshemmenden Behandlung ist sowohl klinisch als auch praktisch von großem Interesse. Der normale biphasische ovulatorische Zyklus weist nach stattgefundener Ovulation einen Anstieg der morgendlich gemessenen Aufwachtemperatur um 3/10 bis 5/10 Grad auf und fällt vor oder bei Einsetzen der Menstruation wieder zur Norm ab. Im allgemeinen ist das Ansteigen der Basaltemperaturkurve gleichzusetzen mit einer vor 24 bis 36 Stunden vorher stattgefundenen Ovulation.

Der Anstieg ist auf den thermogenetischen Effekt der vermehrt gebildeten natürlichen Gestagene, besonders des Progesterons zurückzuführen, das eine zentrale Wirkung auf das im Zwischenhirn gelegene Temperaturzentrum besitzt.

Da sich die synthetischen Gestagene ebenfalls durch eine mehr oder weniger starke thermogenetische Wirksamkeit auszeichnen, kann es bei der Behandlung mit Ovulationshemmern trotz Unterdrückung der Ovulation zu einem Anstieg der Basaltemperatur kommen. Im allgemeinen bleibt aber bei einer Ovulationshemmung der Temperaturanstieg aus. Wie Tab.5 veranschaulicht, war dies bei der Mehrzahl der verwertbaren und exakt durchgemessenen

479 Zyklen unseres Kollektivs der Fall. Hierbei fand sich in 432 Zyklen, das sind 90,2 % der Zyklen, kein Anstieg der Basaltemperatur, also ein monophasisch hypothermer Verlauf. In 1,7 % war der Verlauf monophasisch hyperthermer, in 7,9 % fand sich eine durch den Gestagenzusatz bedingte Hyperthermie. In einem Zyklus (0,2 %) wurde ein biphasischer Verlauf beobachtet. Eine allmähliche Hyperthermie konnte nicht registriert werden.

Tab.5: Verhalten des Basaltemperaturverlaufes unter Zweiphasentherapie mit CG 527 bei 479 Zyklen

Verhalten des Basaltemperatur-verlaufes	Zahl der Zyklen (479 = 100 %)
biphasisch	1 (0,2 %)
allmähliche Hyperthermie	-
monophasische Hyperthermie	8 (1,7 %)
monophasisch hypotherm	432 (90,2 %)
Hyperthermie, bedingt durch Gestagenzusatz	38 (7,9 %)

Bei Anwendung des Präparates CG 527 läßt sich somit in der Mehrzahl der Fälle kein thermogenetischer Effekt feststellen, da die Basaltemperaturkurve in 90,2 % der Zyklen monophasisch hypotherm verlief. Aus diesem Verhalten der Basaltemperaturkurve können wir eine ovulationshemmende Wirkung mit Sicherheit aussagen, während bei den Fällen mit sofortiger Hyperthermie eine eventuelle Ovulation überlagert und deshalb eine ausschließlich auf die Basaltemperaturkurve gestützte Aussage nicht möglich ist.

c. Wirkung auf die Vaginalzytologie

Bei unserem Behandlungskollektiv wurden in bestimmten Abständen Scheidenabstrichuntersuchungen durchgeführt, um die Wirkung des Präparates CG 527 auf das Vaginalepithel beurteilen zu können. Insgesamt kamen 106 zytologische Präparate zur Auswertung. In Tab.6 sind Anzahl und Zeitpunkt der zytologischen Untersuchungen angegeben.

Tab.6: Anzahl und Zeitpunkt der zytologischen Untersuchungen unter der Zweiphasentherapie mit CG 527

Behandlungstag	Anzahl der zytologischen Untersuchungen
1. - 4.	9
5. - 9.	6
10. - 14.	7
15. - 19.	18
20. und danach	66
Zusammen	106

Wie aus Tab.6 hervorgeht, wurden die Smears bevorzugt am Ende des Behandlungszyklus und an den nachfolgenden Tagen kurz vor der hormonellen Entzugsblutung abgenommen. Im allgemeinen fanden sich im Verlauf des Zyklus folgende Veränderungen des vaginalen Zellbildes:

Bis zum 7. Zyklustag (3. Behandlungstag) beobachtete man das typische Bild der frühen Follikelphase mit vorwiegend basophilen Superfizialzellen und Intermediärzellen mit bläschenartigen Kernen.

Zwischen dem 8. Zyklustag (4. Behandlungstag) und dem 15. Zyklustag (11. Behandlungstag) ließ sich in allen Fällen ein guter Östrogeneffekt feststellen, der im Abstrichbild durch überwiegend eosinophile Oberflächenzellen mit pyknotischen Kernen und großen Intermediärzellen zum Ausdruck kam.

In den folgenden Tagen bis zum 25. Zyklustag (21. Behandlungstag) und danach beobachtete man eine ausgeprägte Progesteronwirkung, die im Verlauf der Therapie zunahm.

Am Ende der 21 tägigen Behandlung findet sich somit ein Vaginalzellbild mit ausgeprägter Gestagenwirkung bei gleichzeitig bestehendem Östrogeneffekt.

Unter der Behandlung wurde bisher im Smearbild weder ein atrophisches Zellbild noch eine Androgenwirkung festgestellt. Außerdem konnten bisher weder Karzinomzellen noch zweifelhafte oder verdächtige Zellbilder nachgewiesen werden.

Abb.7 zeigt das Smearbild ein Tag nach Absetzen der CG 527 - Medikation, Abb.8 das Smearbild 4 Tage nach Absetzen des Präparates.

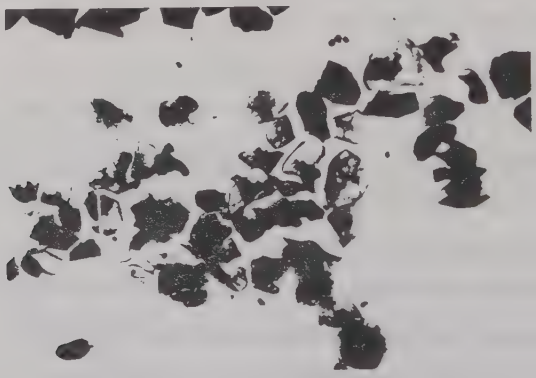


Abb.7: Vaginales Zellbild ein Tag nach Absetzen der CG 527 - Medikation; Färbung nach PAPANICOLAOU; Vergr. 100x.

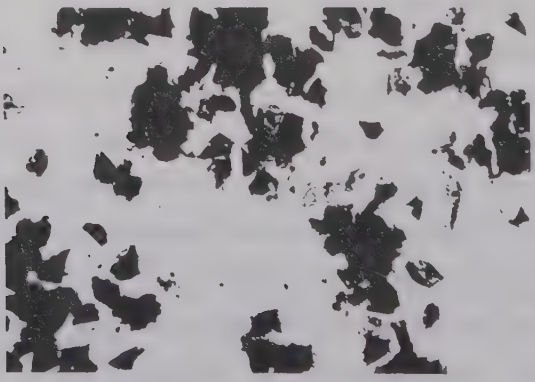


Abb.8: Vaginales Zellbild 4 Tage nach Absetzen der CG 527 - Medikation; Färbung nach PAPANICOLAOU; Vergr. 100x.

d. Wirkung auf das Endometrium

Zur Untersuchung der Veränderungen der Uterusschleimhaut durch das Präparat CG 527 führten wir in einigen Fällen unseres Behandlungsgutes histologische Untersuchungen des Endometriums durch. Von Interesse sind besonders histologische Befunde am Ende der Zweiphasentherapie:

Es findet sich nach der 21 tägigen Behandlung ein Endometrium, das etwa dem 18. normalen Tag eines biphasischen Zyklus entspricht, d.h. das Endometrium ist gut proliferiert. Es zeigt beginnende Schlängelung der Drüsenschläuche und sowohl in der Glykogen- als auch in der PAS - Färbung Zeichen einer beginnenden Sekretion ins Drüsenlumen. Bei unseren Untersuchungen konnte zwischen Behandlungsende und Beginn der Entzugsblutung niemals ein vollständig transplantiertes Endometrium festgestellt werden, andererseits aber auch kein Anzeichen einer beginnenden Endometriumsatrophie.

Typische Bilder für den ersten Tag nach Abschluß der Therapie zeigen die Abbildungen 9 und 10.

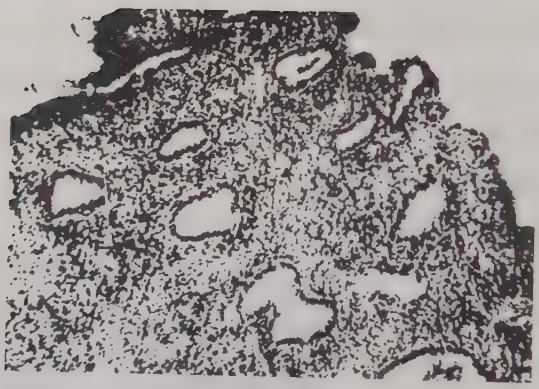


Abb.9: Endometrium ein Tag nach Absetzen der CG 527 - Medikation; Hämalaun - Färbung; Vergr. 100x.

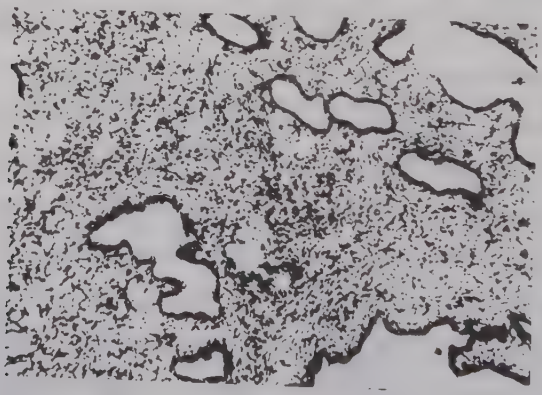


Abb.10: Endometrium ein Tag nach Absetzen der CG 527 - Medikation; Hämalaun - Färbung; Vergr. 100x.

IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Zur Durchführung klinisch experimenteller Untersuchungen stand uns das ovulationshemmende Zweiphasenpräparat CG 527 zur Verfügung. Neben der Erprobung der klinischen Wirksamkeit ging es besonders darum, eine Aussage über die Nebenwirkungen des Präparates machen zu können. Weiterhin wurde versucht, durch Kontrolle des Basaltemperaturverlaufs und durch zytologische und histologische Untersuchungen, objektive Wirkungen des Zweiphasenpräparates festzustellen.

In dem von uns gewählten und oben dargestellten Modus erfolgte die Verabreichung des Präparates CG 527. Die klinisch experimentellen Untersuchungen wurden an einem Gesamtkollektiv von 93 Frauen mit insgesamt 679 Behandlungszyklen aus kontrazeptiven und therapeutischen Indikationen durchgeführt.

Der Konzeptionsschutz war bei den 57 Patientinnen, die wegen antikonzeptioneller Indikation behandelt wurden, vollkommen.

Als therapeutische Indikationen zur zyklischen Behandlung kamen Regelanomalien, Endometriose und funktionelle Sterilität in Betracht:

Bei den 30 Patientinnen mit Regelanomalien konnte in allen Fällen unter der Behandlung eine völlige Zyklusnormalisierung erzielt werden. Über den Dauererfolg nach Absetzen des Präparates läßt sich zum Zeitpunkt des Abschlusses der vorliegenden Arbeit noch keine exakte Aussage machen, da in allen Fällen eine größere Beobachtungszeit erforderlich ist.

Über den Therapieerfolg bei Endometriose haben wir noch keinen objektiven Befund; nach Aussage einer Patientin schwanden unter der Therapie die dysmenorrhoischen Beschwerden.

Bei den Patientinnen mit funktioneller Sterilität erzielte die Behandlung Zyklusnormalisierung; bei einigen Patientinnen können mit Sicherheit Ovulationen angenommen werden. Eine endgültige Aussage über den Therapieerfolg kann auch bei dieser Gruppe nicht gemacht werden.

Besonderen Wert haben wir auf die Registrierung der Nebenwirkungen des Zweiphasenpräparates CG 527 gelegt. Diese Nebenwirkungen wollen wir in Störungen im Zyklusverlauf und andere allgemeine Nebenwirkungen unterteilen.

In 1,2% von 679 Behandlungszyklen traten Durchbruchsblutungen, in 2,8% der Zyklen Spottingblutungen auf.

Damit können wir die Angaben von GOLDZIEHER, BECERRA, GUAL, LIVINGSTON, MAQUEO und MOSES (8) bestätigen, die in ihrem Erfahrungsbericht über die Zweiphasentherapie für Durchbruchsblutungen und Spottings 2,6 % der kontrollierten Zyklen angeben. Im Vergleich zu Untersuchungen mit Einphasenpräparaten, die Durchbruchblutungen und Spottings bis zu 30 % der untersuchten Zyklen zur Folge hatten (7, 11, 26, 27, 29), scheint die Zweiphasentherapie hinsichtlich dieser Nebenwirkungen besonders günstig zu sein.

Durchbruchsblutungen und Spottings traten gehäuft am Zyklusende um den 19. Behandlungstag auf.

Bestätigen konnten wir auch die von KAISER (18, 19) und RICE-WRAY (28) gemachten Beobachtungen, daß mit zunehmender Behandlungsdauer die Zwischenblutungsfrequenz deutlich abnimmt.

Weiterhin bestätigten unsere Untersuchungen die von GOLDZIEHER et al. (8) angegebenen Daten über die durchschnittliche Blutungsdauer von 4,8 Tagen bei Verwendung eines Zweiphasenpräparates. In über 50 % der Zyklen lag die Blutungsdauer zwischen 4 und 5 Tagen. In dieser blutungsverlängernden Wirkung unterscheiden sich die Zweiphasenpräparate von ovulationshemmenden Einphasenpräparaten, die eine deutliche Abnahme der Blutungs-

dauer zur Folge haben (HALLER und KIRCHHOFF (11), MAQUEO et al. (23)).

Während die Entzugsblutung gehäuft am 4. Tag nach Absetzen des Präparates begann, beobachteten wir in 1 % der Zyklen Entzugsblutungen nach dem 12. Tag nach Absetzen von CG 527. Diese Häufigkeit der "sekundären Amenorrhoe" liegt innerhalb der in der Literatur angegebenen Werte bei ovulationshemmender Therapie (5, 27, 28, 37). In die Gruppe der "verspäteten Blutung" (Entzugsblutung zwischen dem 6. und 12. Tag nach Absetzen des Präparates) fielen 12,1 % der Zyklen. Dieser Wert liegt sehr hoch und läßt auf eine lange Nachwirkung des Gestagens Chlormadinonacetat schließen. Mit Sicherheit wird bei Verwendung eines Präparates mit kleineren Gestagendosen der Prozentsatz der verspäteten Blutung zurückgehen, die Entzugsblutung wird früher beginnen, und wahrscheinlich wird auch die Blutungsdauer zurückgehen. (Selbstverständlich müßte bei der Optimierung der Gestagenmenge auch auf erwünschte Gestagenwirkungen geachtet werden.)

Die allgemeinen Nebenerscheinungen des Zweiphasenpräparates CG 527 sind - wie oben schon dargestellt - auffallend gering. Das Präparat mußte wegen allgemeiner Unverträglichkeit bei 4,3 % der Frauen abgesetzt werden.

Die sonstigen Nebenerscheinungen ähneln den Symptomen, die in der Frühschwangerschaft auftreten. Da sich diese Symptome - wenn überhaupt auf Hormone - auf Gestagene zurückführen lassen, muß angenommen werden, daß bei der Zweiphasentherapie das zugeführte Gestagen diese Nebenerscheinungen bewirkt.

Von den Nebenerscheinungen, die sich übrigens mit zunehmender Behandlungsdauer zurückbildeten, stand die Magen-Darm-Symptomatik vor Fluor- und Akneerscheinungen an erster Stelle. Daneben registrierten wir bei weniger als einem Prozent, bezogen auf Behandlungszyklen: Kopfschmerzen, Schwindel, Herzbeschwerden, Beinsyndrom, Mastodynie und Nervosität. Da die meisten Nebenerscheinungen nicht objektivierbar sind, scheint die wahre Rate der Nebenerscheinungen, die auf das Zweiphasenpräparat zurückzuführen sind, noch niedriger als unsere festgestellten Werte zu liegen. Ophtalmologische und thrombotische Erkrankungen wurden nicht beobachtet; ebenso registrierten wir keinen Ikterus. Erhebliche Gewichtszunahme wurde bei 3,2 % der Frauen, erhebliche Gewichtsabnahme bei 1,1 % der Frauen festgestellt.

Der Basaltemperaturverlauf unter der Zweiphasentherapie entsprach in über 90 % der Zyklen dem Verlauf bei unterdrückter Ovulation und war damit monophasisch

hypotherm. In 7,9 % der Zyklen beobachteten wir eine durch Gestagenzusatz bedingte Hyperthermie. 1,7 % der Zyklen zeigten einen monophasisch hyperthermen, 0,2 % einen biphasischen Verlauf; biphasische Temperaturkurven können in den ersten Behandlungszyklen auftreten, da es noch zu Durchbruchsovulationen kommen kann.

Die vaginalzytologischen Untersuchungen unter der Verabreichung des Zweiphasenpräparates bestätigte unsere Erwartungen. Es zeigten sich Veränderungen, die der exogenen Hormonzufuhr entsprachen, z.B. Zellbilder mit ausgeprägter Gestagenwirkung und gleichzeitig gutem Östrogeneffekt am Ende der Behandlungszyklen. Atrophische bzw. androgene Smearbilder ließen sich ebenso wenig wie karzinomverdächtige Zellen nachweisen.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen des Endometriums bei Verabreichung von CG 527 entsprach den Befunden anderer Autoren (GOLDZIEHER et al. (8), MAQUEO et al. (23) und RICE-WRAY et al. (30)), die Zweiphasenpräparate getestet hatten: das Endometrium zeigte am Ende der 21 tägigen Behandlung Merkmale, die etwa dem 16. - 18. Tag eines normalen ovulatorischen Zyklus entsprechen. Atrophische Veränderungen, die bei der Einphasentherapie beobachtet werden, ließen sich nicht feststellen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird das Zweiphasenpräparat CG 527 auf klinische Wirksamkeit und Nebenwirkungen untersucht.

CG 527 kam in der Modifikation 11 Tabletten zu je 0,1 mg Mestranol und 10 Tabletten zu je 0,1 mg Mestranol und 2,0 mg Chlormadinonacetat zur Anwendung. Die klinisch experimentellen Untersuchungen wurden an einem Kollektiv von 93 Frauen mit insgesamt 679 Behandlungszyklen aus kontrazeptiven und therapeutischen Indikationen durchgeführt.

Während der Konzeptionsschutz vollkommen war, kann über den Erfolg bei den therapeutischen Indikationen Regelanomalien, Endometriose und funktionelle Sterilität noch keine endgültige Aussage gemacht werden; unter der Behandlung kam es zu Zyklusnormalisierung bzw. Beschwerdefreiheit.

Die Nebenwirkungen des Präparates waren auffallend gering; lediglich "verspätete Blutung" wurde relativ häufig beobachtet und zeigt damit die starke Gestagenwirkung von Chlormadinonacetat.

Der Ovulationshemmung entsprechend war der Basaltemperaturverlauf vorwiegend monophasisch hypotherm, in einigen Fällen, durch Gestagenzusatz bedingt, hypertherm.

Vaginalzytologische Untersuchungen und histologische Untersuchungen des Endometriums entsprachen den Erfahrungen, die bisher bei Anwendung der Zweiphasentherapie gewonnen worden sind; sie bestätigen die "physiologische Wirkung" der Zweiphasenpräparate.

VI. LITERATUR

1. BICKENBACH, W. und E. PAULIKOVICS: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau. Zbl. Gynäk. 68, 153 (1944)

2. BUCHHOLZ, R., L. NOCHE und W. NOCHE: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Äthinyltestosteron bei der Unterdrückung der Ovulation. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 22, 923 (1962)

3. DUKES, M. N. G.: Physiologische Betrachtungen zur Frage der oralen Empfängnisverhütung. Z. Präventivmed. 7, 493-507 (1962)

4. GARCIA, C. R., G. PINCUS and J. ROCK: Effects of three 19 - norsteroids on human ovulation and menstruation. Amer. J. Obstetr. Gynec. 75, 82 (1958)

5. GESENIUS, H.: Empfängnisverhütung. Verlag Urban u. Schwarzenberg, Berlin-München, 1959, 2. Aufl.

6. GESENIUS, H.: Orale Empfängnisverhütung - Wirkungsmechanismus, Bedenken, Nebenerscheinungen. Med. Klin. 58, 897-901 (1963)

7. GOLDZIEHER, J.W., J. MARTINEZ-MANAUTOU, N.B. LIVINGSTON, L.E. MOSES and E. RICE-WRAY: The use of sequential estrogen and progestin to inhibit fertility. Western J. surg. 71, 187-190 (1963)

8. GOLDZIEHER, J.W., C. BECERRA, C. GUAL, N.B. LIVINGSTON, M. MAQUEO and L.E. MOSES: New oral contraceptive sequential estrogen and progestin. Amer. J. Obstet. Gynec. 90, 404 (1964)

9. HABERLANDT, L.: Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers. Münch. med. Wschr. 68, 1577-1578 (1921)

10. HALLER, J.: Beeinflussung der Ovulation durch Gestagene. Ref.: Tagg. d. Nordwestdtsch. Ges. f. Gynäk., Kiel, Okt. 1961

11. HALLER, J. und H. KIRCHHOFF: Zur Frage der Kontrazeption, Teil II: Hormonale Kontrazeption. Der Internist 5, 242-246 (1964)

12. HALLER, J.: Ovulationshemmung durch Hormone. G. Thieme Verl., Stuttgart, S. 98-102, 1965

13. HEINEN, G.: Orale Kontrazeption. Med. Welt 40, 2089-2091 (1962)

14. HEINEN, G.: Klinische Grundlagen der hormonalen Ovulationshemmung. Med. Welt 9, 419-426 (1965)

15. HEINEN, G.: Über "Ovulationshemmer". Hippokrates 2, 53-60 (1967)

16. HOHLWEG, W.: Experimentelle Grundlage zur Erklärung des Rebound-Phänomens. Acta endocr. 51, 537 (1960)

17. INHOFFEN, H.H. und W. HOHLWEG: Neue per os wirksame weibliche Keimdrüsenhormonderivate: 17-Äthinylöstradiol und Pregnanin-3-ol-17. Naturwiss. 26, 96 (1938)

18. KAISER, R.: Hormonale Ovulationshemmung - Methoden, Indikationen, Nebenwirkungen, Ergebnisse. Dtsch. med. Wschr. 88, 2325-2330 (1963)

19. KAISER, R.: Vorverlegung, Verzögerung und Hemmung der Ovulation. Verh. 35. Tagg. Dtsch. Ges. Gyn., München, 1964. Arch. Gynäk. 202, 161 (1964)

20. KIRCHHOFF, H. und J. HALLER: Hormonale Ovulationshemmung. Vortrag: 15. Therapiewoche, Karlsruhe, Sept. 1963 Therapiewoche 14, 33 (1964)

21. LINKNER, J.: Die Empfängnisverhütung im Lichte der Geschichte. Med. Welt 49, 2635-2638 (1962)

22. MAQUEO, M., E. PEREZ-VEGA, J. GOLDZIEHER, J. MARTINEZ-MANAUTOU, H. RUDEL: Comparison of the endometrial activity of 3 synthetic progestins used in fertility control. Amer. J. Obstet. Gynec. 85, 427-432 (1963)

23. MAQUEO, M., C. BECERRA, H. MUNGUIA and J.W. GOLDZIEHER: Endometrial histology and vaginal cytology during oral contraception with sequential estrogen and progestin. Amer. J. Obstet. Gynec. 90, 395 (1964)

24. OBER, K.G.: Die Behandlung der funktionellen gynäkologischen Blutungen. Therapiewoche 6, 508 (1956)

25. PINCUS, G.: Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mamals. Acta endocr. 47, 18-35 (1956)

26. PINCUS, G.: Fertility control by endocrine agents. Acta endocr. 47, 135-138 (1960)

27. PINCUS, G., C.R. GARCIA, M. PANIAGUA and J. SHEPARD: Ethynodiol diacetate as a new highly potent oral inhibitor of ovulation. Science 138, 439-440 (1962)

28. RICE-WRAY, E.: Die Anwendung der 19-Norsteroide zur Konzeptionsverhütung. Vortrag: Dtsch. Ges. f. Ehe u. Fam. e.V. Pro Familia, Berlin, März 1962

29. RICE-WRAY, E., J.W. GOLDZIEHER and A. ARANDA-ROSELL: Oral progestins in fertility control, a new comparative study. Fert. Steril. 14, 402-409 (1963)

30. RICE-WRAY, E., A. ARANDA-ROSELL, M. MAQUEO and J.W. GOLDZIEHER: Comparison of the long - term endometrial effect of synthetic progestins used in fertility control. Amer. J. Obstet. Gynec. 87, 429 (1963)

31. RICHTER, R.H.H., W.E. SCHREINER: Die Sterilisierung der Frau und ihre Problematik. Therap. Umschau 20, 489-499 (1963)

32. ROCK, J., C.R. GARCIA and G. PINCUS: Synthetic progestins in the normal human menstrual cycle. Recent Progr. Hormone Res. 13, 323-346 (1957)

33. ROCK, J.: Control of Ovulation. Oxford, 1961

34. SCHREINER, W.E.: Die orale hormonale Antikonzeption. Zbl. Gynäk. 85, 500-509 (1963)

35. SIEGEL, P. und G. HEINEN: Die Reaktion des Endometriums auf die zyklische Behandlung mit Ovulationshemmern. Geburtsh. u. Frauenheilk. 25. Jahrg. 4, 313-319 (1965)

36. STAEMMLER, H.-J.: Über die Behandlung mit synthetischen Gestagenen. Dtsch. med. J. 13, 293-296 (1962)

37. SWYER, G.I.M.: Zur oralen Konzeptionsverhütung. Med. Mitt. (Schering) 23, 3-6 (1962)

38. UFER, J.: Antikonzeption durch Hormone. Med. Mitt. (Schering) 24, 22-30 (1963)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med G. HEINEN meinen verbindlichsten Dank sagen für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte freundliche Unterstützung und Beratung.

LEBENSLAUF

Am 8. Oktober 1942 wurde ich als Tochter des Studienassessors Dr. Alfred Hein und seiner Ehefrau Alexandra Hein, geb. von Buggenhagen in Berlin - Schmargendorf geboren.

Nach 4 Volksschuljahren in Soltau/Hann. besuchte ich die Wilhelm-Raabe-Schule in Lüneburg, wo ich am 22. Februar 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1963 an der Universität des Saarlandes, wo ich am 12. Mai 1964 die naturwissenschaftliche und am 28. Oktober 1965 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im Sommersemester 1966 studierte ich an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität in Würzburg, anschließend war ich wieder an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar eingeschrieben, wo ich am 13. Dezember 1968 das medizinische Staatsexamen beendete.

Im März 1969 begann ich meine Medizinalassistentenzeit in den Universitätskliniken Homburg/Saar.